Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Moritz Unger,

Assistenzarzt an der Kgl. Universitäts-Frauenklinik zu Breslau.

ACAD. MED. BIBL.

Breslau 1907.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Filehne.

Professor Dr. Küstner, Dekan.

Meinem lieben Vater

in dankbarer Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548224_0089

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.)

Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen[1]).

Von

Moritz Unger,
Assistenzarzt an der kgl. Universitäts-Frauenklinik zu Breslau.

(Hierzu Tafel VI u. VII.)

I. Die Wirkungen des Atropins auf den Darm.

Schon am Anfange des 19. Jahrhunderts galt das Atropin für ein Mittel, das imstande sei, bei Ileus Rettung zu bringen. Aber mehr und mehr geriet es in Vergessenheit, bis es im Jahre 1899 von von Batsch[2]) wieder angewandt wurde. Seine Publikation fand grossen Anklang, und bald mehrten sich von allen Seiten die Veröffentlichungen, die von gleich günstigen Resultaten mit Atropin beim Ileus zu berichten wussten.

Worauf nun aber die Erfolge jener Therapie beruhen, und wo die Angriffspunkte des Atropins zu suchen sind, darüber herrscht auch heute noch keine Übereinstimmung. Dass aber die Forschungen über die Wirkungen dieses Giftes zu manchen Differenzen der Meinungen und des Urteils geführt haben, darf nicht wundernehmen, da bei der Kompliziertheit der Innervation des Darmes auch die physiologischen Verhältnisse noch nicht völlig geklärt sind. Steht

1) Vorliegende Publikation stellt den ersten Teil der mit dem ersten Preis gekrönten Bearbeitung der von der medizinischen Fakultät im Jahre 1905/1906 gestellten Preisaufgabe dar. Diese lautete: „Zunächst sollen von neuem die Darmwirkungen des Atropins und des Physostigmins untersucht werden. Unter Berücksichtigung der bei Ileus gemachten klinischen Erfahrungen soll dann festgestellt werden, wie sich diese Wirkungen bei experimentell erzeugtem Darmverschlusse gestalten."

2) Batsch, Zur Atropinbehandlung des Ileus. Münch. med. Wochenschr. 1899 Nr. 45.

doch der Darm unter einem beständigen Wechselspiele von erregenden und hemmenden Impulsen: Vagus und Splanchnicus, Gehirn und Rückenmark, Meissner'scher und Auerbach'scher Plexus, sie alle machen ihren besonderen Einfluss auf die Kontraktionen des Darmrohres geltend.

Hermann[1]) macht hierüber in seinem Lehrbuche folgende Angaben: „Die Darmwand enthält zwei gangliöse Geflechte: den Plexus submucosus (Meissner), dem man Beziehungen zur Sekretion zuzuschreiben geneigt ist, und den zwischen Längs- und Ringmuskelschicht liegenden Plexus myentericus (Auerbach), welchem man die automatische Darmbewegung zuschreibt. Die Pendelbewegungen zeigt auch der entnervte Darm; sie sollen nach Bayliss und Starling rein myogen sein wie die Herzbewegung. Die Peristaltik scheint dagegen ein koordinierter Reflex zu sein, für welchen die äusseren Nerven nötig sind."

Mit diesem letzten Satze steht er im Widerspruche zu Tigerstedt[2]), der, gestützt auf die Beobachtung, dass die Peristaltik in voller Gesetzmässigkeit sowohl beim ausgeschnittenen als auch beim entnervten Darme zu sehen ist, annimmt, dass sie nur vom Auerbach'schen Plexus abhänge, während er dem Vagus und Splanchnicus nur einen regulierenden Einfluss zuschreibt.

Diese beiden Nerven stellen gleichsam Antagonisten in ihrem Verhalten zum Darme dar, indem der Vagus die Erregungen, der Splanchnicus die Hemmungen hervorruft. „Zugleich ist dieser letztere der Gefühlsnerv und ebenso auch der vasomotorische Nerv des Darmes, indem seine Reizung eine Verengerung, seine Durchschneidung eine Erweiterung der Darmgefässe bewirkt"[3]).

Nach Bechterew und Mislawsky[4]) soll der Vagus neben den excitierenden auch hemmende, und der Splanchnicus neben hemmenden auch erregende Fasern enthalten. Dazu kommt noch die Beeinflussung der Darmbewegungen von seiten des Gehirns und Rückenmarkes, ebenfalls teils in reizendem, teils in hemmendem Sinne, sowie ihre Abhängigkeit von dem Sauerstoffgehalte des Blutes.

---

1) Hermann, Lehrbuch der Physiologie. 1905.

2) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.

3) Leube, Spezielle Diagnose der inneren Krankheiten.

4) Bechterew und Mislawsky, Über zentrale und periphere Darminnervation. Schmidt's Jahrb. Nr. 226 S. 8.

Aus der jeweiligen Kombination dieser mannigfaltigen Wirkungen ergibt sich die Verschiedenheit der Bilder, die sich dem Beobachter der normalen Darmbewegung vor Augen stellen. Ein weiterer Umstand, der eine Übereinstimmung der einzelnen Resultate erschwert, ist einmal die Verschiedenheit und zweitens die Unzulänglichkeit der Untersuchungsmethoden, die trotz aller Vervollkommnung noch lange nicht imstande sind, die physiologischen Verhältnisse wiederzugeben und damit eine Menge von Fehlerquellen in die Versuchsanordnungen bringen.

Alle die oben genannten Faktoren machen sich naturgemäss in noch höherem Maasse geltend, wenn es gilt, die Wirkung eines Giftes auf den Darm zu untersuchen. Hieraus lassen sich wohl auch die vielen Widersprüche erklären, die sich in den zahlreichen Lehrbüchern über den Einfluss des Atropins auf den Darm vorfinden. Eine kurze Übersicht sei mir hier gestattet:

Nach Landois[1]) setzt Belladonna die Erregbarkeit des Plexus myentericus herab und vermindert die Peristaltik sogar bis zum Darmstillstand.

Nach Nothnagel und Rossbach[2]) bleiben die im Vagus zu Magen und Darm verlaufenden Gefässnerven noch nach verhältnissmässig grossen Atropingaben reizbar und werden erst durch sehr hohe Dosen gelähmt. In bezug auf die Darmganglien soll die Atropinwirkung sich darin äussern, dass nach kleineren Atropingaben beim Kaninchen die Darmbewegungen zunehmen, weil dadurch die Nervi splanchnici ihren hemmenden Einfluss auf die Peristaltik verlieren.

Maschka[3]) dagegen weiss nur von einer lähmenden Wirkung des Atropins auf Organe mit glatten Muskelfasern zu berichten.

Tappeiner[4]) behauptet, dass Atropin in Gaben von 0,001 bis 0,002 g zu einer Lähmung der gesamten glatten Muskulatur führe. „Die Wirkung ist auf die Nervenelemente dieser Organe gerichtet, und der Lähmung der Peristaltik geht häufig eine direkte Muskelwirkung voraus.“

Lewin[5]) sagt: „Die Darmbewegung nimmt durch grössere

1) Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
2) Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. 1887.
3) Maschka, Handbuch der gerichtlichen Medizin Bd. 2. 1882.
4) Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1890.
5) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 1897.

Gaben des Giftes ab, ebenso die Erregbarkeit der sensiblen Nervenendigungen."

Nach Schmiedeberg[1]) wird „die Darmbewegung insbesondere an Katzen durch die kleinsten Mengen des Alkaloids vollständig sistiert, wenn sie bloss von den motorischen Ganglien in der Darmwand ihre Impulse empfängt; sind die Darmbewegungen von vornherein durch eine direkte Erregung der Muskulatur verursacht, so bleibt die Wirkung des Atropins mehr oder weniger vollständig aus. Auf die Darmuskulatur dagegen wirkt das Atropin in kleinen Gaben erregend. An Katzen und Kaninchen beabachtet man nach Gaben bis zu 1 mg oft heftige, längere Zeit andauernde Peristaltik; nach etwas grösseren Gaben bleibt die Muskulatur wenigstens erregbar und kontrahiert sich auf direkte Reizung, ohne dass es indessen zu einer Peristaltik kommt. Nach sehr grossen Mengen erfährt die Muskelerregbarkeit eine merkliche Abschwächung."

Kobert[2]) schliesst sich diesen Ausführungen Schmiedebergs vollständig an.

Kunkel[3]) meint, dass durch direkte Applikation von Atropin Organe mit glatter Muskulatur gelähmt werden; doch braucht das nicht bei allgemeiner Atropinisierung der Fall zu sein. Man solle nicht sowohl von einer Darmlähmung als vielmehr nur von Darmstillstand sprechen, der seine Ursache haben könne einmal in einer Aufhebung der Darmsekretion, weiter in einer verminderten Sensibilität der Darmoberfläche, wie auch in Ruhigstellung der Muskulatur. Umgekehrt könne man auch an Lähmung des Hemmungsnerven, des Splanchnicus, denken.

Nach Filehne[4]) zeigen die bewegenden Darmganglien unter Atropineinwirkung gesteigerte Leistungen; grössere Dosen lähmen nicht nur Vagus, sondern auch den Hemmungsnerven, den Splanchnicus.

Kionka[5]) glaubt, dass Atropin die motorischen Nervenendigungen in glatten Muskeln wie im Darme lähmt, wodurch dann später Meteorismus entsteht.

Auch Drasche[6]) meint, dass durch Atropin in Gaben von

1) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1902.

2) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 1893.

3) Kunkel, Handbuch der Toxikologie.

4) Cloetta-Filehne, Arzneimittellehre. 1901.

5) Kionka, Grundriss der Toxikologie.

6) Drasche, Enzyklopädisches Handbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 1894.

mehr als 0,001 g Lähmung der motorischen Nervenendigungen in den Muskeln und der glatten Muskulatur eintritt.

Mommsen[1]) schreibt: „Atropin setzt die Erregbarkeit aller Teile des peripheren motorischen Apparates herab, bei genügender Stärke und Dauer der Einwirkung bis auf Null, ohne dass ein Stadium erhöhter Erregbarkeit vorhergeht.“ Die Herabsetzung der Erregbarbeit beruht nach dem Verfasser auf einer Erschwerung der Reizübertragung von Zelle zu Zelle, auf einer Erschwerung resp. Aufhebung des Zellenkontaktes. Sie tritt am ehesten an dem intramuskulären Nervenapparate ein, viel schwerer am Nervenstamm und Muskel, so dass in einem gewissen Stadium der Vergiftung des Präparates eine curareartige Wirkung vorhanden ist. Fälle, wo die Wirkung des Atropins auf eine Erregung zurückgeführt werden müsste, sind Verfasser nicht bekannt.

Nach Eulenburg[2]) übt Atropin ausser einer deprimierenden Wirkung auf die sensiblen Nervenenden noch einen lähmenden Einfluss auf die intramuskulären motorischen Nervenendigungen und die parenchymatösen Ganglienapparate aus.

Bei Penzold und Stintzing[3]) heisst es, dass Belladonna bei Krampfzuständen eine beruhigende, bei Lähmungen tonisierende Wirkung haben soll.

Harnack[4]) wiederum behauptet, dass der Darm bereits durch kleine Atropinmengen vollständig erschlafft; doch lässt er es dahingestellt, ob nicht vielleicht auch die Empfindlichkeit der Darmschleimhaut vermindert wird.

Von alten Autoren schreibt Gmelin[5]) dem Atropin einen lähmenden, Oesterlen[6]) dagegen einen erregenden Einfluss zu.

Während Wibmer[7]) wiederum von einer häufigen örtlichen

---

1) Mommsen, Beitrag zur Kenntnis von den Erregbarkeitsveränderungen der Nerven durch verschiedene Einflüsse, insbesondere durch Gifte. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 83.

2) Eulenburg, Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde.

3) Penzold und Stintzing, Handbuch der speziellen Therapie der Erkrankungen der Verdauungsorgane.

4) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre.

5) Gmelin, Allgemeine Geschichte der Pflanzengifte. 1803.

6) Oesterlen, Handbuch der Heilmittellehre. 1851.

7) Wibmer, Die Wirkung der Arzneimittel und Gifte. 1831.

Darmlähmung spricht, leugnet Pereira[1]) jede Wirkung der Belladonna auf den Magen und Darmkanal sowie auf seine Sekretion.

Was nun die experimentellen Untersuchungen über die Wirkungen des Atropins auf den Darm angeht, so verdienen zunächst v. Bezold und Bloebaum[2]) Erwähnung, welche feststellten, dass der Darm schon durch kleine Atropinmengen vollständig erschlafft, und dass diese Erschlaffung infolge einer Lähmung der Nervenzentren des Darmkanales ohne vorhergegangene Erregung eintritt. Auch lassen sich nach lokaler Applikation stärkerer Gaben von Atropin selbst durch die stärksten Reize keine Kontraktionen mehr hervorrufen. Daraus schlossen sie, dass Atropin auch die Erregbarkeit der glatten Muskeln vernichtet.

Szpilman und Luchsinger[3]) halten nach ihren Versuchen das Atropin für ein spezifisches Gift für die glatten Muskelzellen oder deren Nervenendigungen.

Biedermann[4]) applizierte Atropin auf den isolierten Darm und sah gleichzeitig mit dem Erlöschen der Peristaltik auch ein Ausbleiben der lokalen Erregungserscheinungen bei elektrischer Reizung mit dem Kettenstrome und erklärte dies aus einer direkten Lähmung der Muskulatur durch das Alkaloid.

Pohl[5]) beobachtete den Darm in einem auf Rektumtemperatur des Tieres gehaltenen Luftraume. Er brachte das Atropin auf die Aussenfläche des Darmes und konstatierte zunächst ein Nachlassen, dann einen völligen Ausfall der Darmbewegungen. Nach ihm werden durch Atropin zunächst die nervösen Apparate und dann erst die Muskeln gelähmt.

Keuchel[6]) durchschnitt Katzen die Splanchnici, injizierte ihnen Atropin und beobachtete, dass infolge der Lähmung der Splanchnici

---

1) Pereira, Handbuch der Heilmittellehre. 1848.

2) v. Bezold und Bloebaum, Über die Einwirkungen des Atropins auf die Herzbewegungen bei Carnivoren und auf die motorischen Nervensysteme des Darmkanals. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866.

3) Szpilman und Luchsinger, Atropin und glatte Muskelfaser. Pflüger's Arch. Bd. 26 S. 459.

4) Biedermann, Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger's Arch. Bd. 45 S. 380.

5) Pohl, Über Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte. Schmiedeberg's Arch. Bd. 34.

6) Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868.

eine Vermehrung der Peristaltik eintritt. Während ferner durch Reizung des Rückenmarkes bei normalen Tieren stets Darmstillstand hervorgerufen werden konnte, setzten bei Tieren, welche mit Atropin vergiftet waren, die Därme ihre Bewegung fort oder beschleunigten sie sogar.

Salvioli[1]) liess nach seinem Verfahren durch ein ausgeschaltetes Darmstück atropinisiertes Blut hindurchströmen und sah dabei nur eine starke Erweiterung der Gefässe auftreten, während die Muskulatur des Darmes in Ruhe blieb.

Jacobj[2]) fand, dass Atropin nach dem Wegfalle der Hemmungsvorrichtungen, wie sie zum Teil von den Nebennieren ausgehen, die Darmwand direkt zu erregen vermag, wobei Vagusreizungen keine Verstärkung der Peristaltik hervorrufen können, da durch das Atropin die motorischen Elemente der Darmwand eine Lähmung erfahren.

Traversa[3]) stellte fest, dass kleine Atropingaben, die zur Lähmung der Herzvagi schon ausreichen, die Darmbewegungen nicht verändern, dass dagegen bei grösseren Dosen eine Bewegungsabnahme bis zu völligem Stillstand erfolgt.

Das Atropin besitzt nach seiner Meinung einen lähmenden Einfluss auf die Ganglienzellen und Nervenfasern des Darmes.

Hagen[4]) wiederum behauptet auf Grund seiner Experimente, dass kleine Gaben von Atropin eine Peristaltik erregende Wirkung zeigen; wodurch diese aber bedingt sei, lasse sich nicht entscheiden.

In einer anderen Arbeit[5]) sagt er, dass Atropin in kleineren Gaben seinen erregenden Einfluss auf die sympathischen Nervenendigungen und den Vagus des Darmes ausübe.

---

1) Salvioli, Methode für die Untersuchungen der Funktionen des Dünndarms. Arch. f. Physiol. Supplbd. 1880.

2) Jacobj, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen. Schmiedeberg's Arch. Bd. 29.

3) Traversa, Natura e meccanismo di azione dell' atropina sull' attivita motoria dell' intestino in rapporto alle sue applicazioni nella cura stipsi cronica e della colica saturnina. Policlinico 1897. Nov. 15. Ref. Zentralbl. f. innere Med. Bd. 20 S. 215.

4) Hagen, Über die Wirkung des Atropins auf den Darmkanal. Diss. Strassburg 1890.

5) Hagen, Theorie und Praxis der Behandlung eingeklemmter Brüche durch Atropin. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 78 S. 482.

Pal[1]) gibt an, dass das Atropin nur die Nervenapparate des Vagus und Splanchnicus schädigt und lähmt, dass dagegen die Muskeln der Darmwand frei bleiben, wie es auch auf diejenigen Ganglienapparate, welche der Pendelbewegung und Peristaltik dienen, keinen Einfluss ausübt.

Riedel[2]) stellte Versuche am isolierten Darme an, durch den er Ringer'sche Flüssigkeit hindurchströmen liess. Er beobachtete, dass starke wie schwache Atropinlösungen erregend auf die Darmbewegungen und regulierend wirken, dass nach sehr starken Dosen sogar ein allgemeiner Krampf des Darmes erfolgt, dass ferner durch schwache Gaben nur die Längsmuskulatur, die Ringmuskulatur dagegen erst durch mittlere oder starke beeinflusst wird. Doch kommt diese Wirkung nur am gefüllten, nie am leeren Darme zum Ausdrucke. Der Angriffspunkt ist im Auerbach'schen Plexus, aber auch in der Darmmuskulatur selbst zu suchen, deren Erregbarkeit durch das Gift stark gesteigert wird.

Alle diese Widersprücke zwischen den Meinungen der einzelnen Autoren mögen teils auf die wechselnden, oben erwähnten nervösen Einflüsse zurückzuführen sein. Sie beruhen aber ferner auf der verschiedenen Reaktion der einzelnen Tierarten; sind doch die Pflanzenfresser viel weniger gegen Belladonna empfindlich als die Karnivoren. Dann aber sind auch bei derselben Tierart individuelle Unterschiede in der Empfänglichkeit gegen die Giftwirkungen nicht ohne weiteres zu leugnen. Dazu kommt weiter, dass auch die Methodik der Untersuchung von sehr erheblichem Einflusse auf die Darmbewegungen ist. Es ist durchaus nicht gleichgültig, ob bei einem Tiere einfach der Darm herausgelagert wird, oder ob die Beobachtung in einem Wasserbade, wie es von van Bram-Houkgeest[3]) angegeben wurde, erfolgt oder in einer feuchten Kammer in einer Dampfsphäre oder unter einem Dampfspray. Abkühlung und Austrocknung einerseits, Wärmestauung andererseits führen dazu, die physiologischen Verhältnisse, wie sie noch am Anfange des Versuches bestehen, mehr und mehr in pathologische überzuführen, so dass die Giftwirkungen

1) Pal, Zur Erklärung der Darmwirkung des Atropins mit Rücksicht auf dessen Anwendung beim Ileus. Münch. med. Wochenschr. 1902 S. 1954.

2) Riedel, Über die Wirkungen des Atropins auf den Darm. Russky Wratsch 1904 Nr. 42. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1905 S. 715.

3) Van Bram-Houkgeest, Pflüger's Arch. Bd. 6.

am Ende des Versuches von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus zu betrachten sind als beim Beginne desselben. Es ist ferner nicht gleichgültig, wie das Gift dem Tiere einverleibt wird, ob man die Atropinlösung direkt auf den Darm aufträufelt, oder ob man es subkutan oder intravenös injiziert.

Die Muskulatur, die gangliösen Apparate in der Wandung, Vagus und Splanchnicus, kurz kaum ein Zentrum, das mit den Bewegungen des Darmes irgendwie im Zusammenhang steht, ist davon verschont geblieben, mit einer spezifischen Wirkung des Atropins in Verbindung gebracht zu werden, die sich nun entweder in lähmendem oder erregendem Sinne äussern sollte. Eine endgültige Entscheidung über den Angriffsort des Atropins konnte jedoch erst dann erfolgen, wenn es gelang, seinen Einfluss auf die einzelnen in Betracht kommenden Apparate gesondert zu betrachten. Man hat nun den Vagus und Splanchnicus durchschnitten; doch hat dieser Eingriff bei anderen lebenswichtigen Organen, wie Herz usw., derartige Störungen zur Folge, dass der Darm alsdann nur unter ganz abnormen Verhältnissen zur Untersuchung gelangt.

Einen grossen Fortschritt bedeuten die Arbeiten von Magnus[1]), deren erste er im Jahre 1904 veröffentlichte. Da der Darm nämlich nach Entfernung aus dem Körper des Tieres seine Peristaltik beibehält, sofern er nur genügend Sauerstoff und Blut zu seiner Ernährung zur Verfügung hat, so studierte Magnus die Darmbewegungen unbeeinflusst von zentralen Einflüssen. Er benutzte zu diesem Zwecke ein flaches Wannenbad, das durch einen Wärmeregulator beständig auf der gewünschten Temperatur gehalten wird, und in dem zwei Glasschalen mit Ringer'scher Flüssigkeit stehen, durch welche in langsamem Strome Sauerstoff hindurchperlt. In die eine Schale wird der Dünndarm gelegt, und in die andere werden davon abgeschnittene Stücke zur Untersuchung gebracht. Vermittels eines leichten Schreibhebels werden dann die Darmbewegungen auf einem Kymographion registriert, und zwar sowohl die der Längs- als auch die der Ringmuskulatur.

In seiner zweiten Mitteilung berichtet dann Magnus[1]), dass auch nach Entfernung von Serosa und Mucosa die Bewegungen unverändert fortbestehen, und folgert daraus mit Recht, dass sie weder

1) Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflüger's Arch. Bd. 102 S. 124 u. 349.

durch sensible Erregungen, welche die Mucosa treffen, bedingt sein können, noch durch den Meissner'schen Plexus, da dieser ja in der Submucosa liegt und zugleich mit ihr entfernt worden ist. Es war aber noch die Frage offen, ob die Bewegungen rein myogener Natur sind, oder ob sie von der Tätigkeit des Auerbach'schen Plexus abhängen. Nun glückte es Magnus, eine Trennung von Längs- und Ringmuskulatur herbeizuführen, und es stellte sich dabei heraus, dass der Auerbach'sche Plexus stets an der Längsmuskulatur verbleibt, und dass diese ihre Bewegungsfähigkeit beibehält, während die Ringmuskulatur sie völlig einbüsst. Daraus ergibt sich, dass die automatischen Bewegungen durch die Funktion des Auerbach'schen Plexus zustande kommen, und dass Vagus und Splanchnicus nur als regulierend anzusehen sind.

Auf Grund dieser Ergebnisse lag nun die Möglichkeit vor, die Wirkung von Giften auf den Darm selber zu untersuchen; denn diese Methode gestattet, alle störenden Einflüsse auszuschalten. Zugleich aber vermag man mit ihrer Hilfe eine genaue Vorstellung über den Angriffspunkt des betreffenden Giftes zu gewinnen, da sie es ermöglicht, zu entscheiden, ob dieser in den gangliösen Apparaten der Darmwand oder in der Muskulatur selbst gelegen ist.

In einer Anzahl von Vorversuchen, welche ich genau nach der Vorschrift von Magnus anstellte, fand ich seine Beobachtungen vollkommen bestätigt: Wenn der Darm aus dem Tiere entfernt ist, liegt er anfangs meist ruhig da. An den leeren Stellen zeigt er Bandform, während er dort, wo Gase oder Ingesta verweilen, eine zylinderische Gestalt aufweist. Bald nach der Herausnahme beginnen schlängelnde Bewegungen an einzelnen Abschnitten, die sich mehr und mehr verstärken und schliesslich das ganze Rohr ergreifen, das allmählich vollständig Walzenform annimmt. Leichte peristaltische Wellen sieht man über den Darm verlaufen. An verschiedenen Orten erscheinen Kontraktionen der Längs- und Ringmuskulatur, dergestalt, dass die erstere sich auf der einen Seite zusammenzieht, während sie auf der entgegengesetzten erschlafft, woraus dann Biegungen und Drehungen des Darmes resultieren. Dort, wo Ingesta vorhanden sind, erblickt man starke Kontraktionen, die vom Magen her nach den auswärts erweiterten Partien vorrücken und den Speisebrei vor sich her drängen. Von Zeit zu Zeit werden Darminhalt oder Gase aus dem analen Ende ausgestossen. Wenn die

Ringer'sche Lösung dadurch zu sehr getrübt ist, wird sie wieder erneuert. Die Darmbewegungen sind anfänglich unregelmässig und gewinnen erst nach 1—2 Stunden eine gewisse Gesetzmässigkeit.

Dasselbe Verhalten zeigt auch das abgeschnittene und zur Registrierung eingespannte Stück, so dass man erst nach einer gewissen Zeit einen regelmässigen Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung wahrnehmen kann. Das Darmstück wurde gewöhnlich so eingespannt, dass der Schreibhebel, mit dem es verbunden war, bei einer Belastung von 2 g sich in der Horizontalen befand. Diese Belastung wurde nur ausnahmsweise bei abnorm kräftigen Darmbewegungen erhöht.

Bei der Betrachtung der normalen Kurven, welche die Bewegungen der Längsmuskulatur wiedergeben (vgl. Kurve I) fällt ein gewisser Rhythmus auf. Nach einer Art von Ruhepause setzen wieder stärkere Kontraktionen ein, die bald an Höhe zunehmen, um dann ebenso wieder abzuklingen. Deutlich sind zwei Arten von Wellen zu unterscheiden, kleinere, welche von Magnus als Pendelbewegungen, und grössere, auf die jene sich aufsetzen, die von ihm als Tonusschwankungen bezeichnet werden. Diese Wellen aber sind bei den einzelnen Tieren keineswegs in gleicher Weise ausgeprägt; oft sind sie kaum angedeutet, zuweilen ungemein kräftig. Worauf diese Verschiedenheit beruht, ist nicht bekannt.

Die gleichen Wellen lassen auch die Bewegungen der Ringmuskulatur erkennen (vgl. Kurve II). Die Tonusschwankungen können auch hier sehr bedeutend sein; doch haben die Pendelbewegungen begreiflicherweise eine viel geringere Höhe als bei der Längsmuskulatur.

Mit dieser Methodik ging ich an die Untersuchung der Wirkungen des Atropins auf den Darm, wobei ich mir naturgemäss folgende Fragen zur Beantwortung vorlegen musste:

I. Wie wirkt das Atropin auf den isolierten Darm in seiner Gesamtheit?

II. Wie wirkt es auf plexushaltige Präparate?

III. Wie wirkt es auf plexusfreie Präparate?

Die Tiere, welche ich zur Untersuchung verwandte (Katzen), wurden durch Verblutung aus den Karotiden getötet. Dann wurde das Abdomen sofort geöffnet und der vom Mesenterium befreite Darm in eine Schale mit blutwarmer Ringer'scher Lösung gebracht. Hierauf wurden in der oben erwähnten Weise die Darmstücke zur

Registrierung eingespannt, und zwar stets in 2 Liter Flüssigkeit; zunächst wurde eine Zeitlang gewartet, bis an den Bewegungen eine Gesetzmässigkeit zu erkennen war. Jetzt erst wurde die Atropinlösung ‚aus Atropinum sulfuricum von Merck hergestellt', mittels einer Pipette vorsichtig da, wo der Sauerstoff einströmte, in den Behälter gebracht, so dass es durch die von dort ausgehende Strömung an den Darm gelangte. Der Effekt des Giftes gab sich bald an den Bewegungen des Schreibhebels zu erkennen, wie aus den beiliegenden Kurven zu ersehen ist. Dieselben entsprechen in Form und Grösse genau den Originalen, von denen sie vermittels Durchpausen gewonnen wurden.

A. Bewegungen den Längsmuskulatur.

Versuch I. (Kurve III.)

Katze, 2700 g. Tötung um 9^h. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm zeigt zunächst wenig Tendenz zur Tätigkeit. Ein eingespanntes Darmstück gibt keine Ausschläge.

Um 10^h 30′ wird ein neues Stück von 8 cm Länge zur Registrierung der Bewegungen der Längsmuskulatur genommen. Die anfangs unregelmässigen Kontraktionen werden allmählich gesetzmässig, so dass um 12^h 33′ 1 mg Atropin der Lösung hinzugesetzt werden kann. Nach wenigen Augenblicken nimmt der Tonus plötzlich ab, und die vorher so starken Ausschläge gehen auf ein Minimum zurück. Der Hebel sinkt bis unter die Horizontale, und die Bewegungen des Darmrohres sind aufgehoben. Erst nach einiger Zeit treten wieder Pendelbewegungen auf, die aber etwa nur den fünften Teil der Höhe der ursprünglichen betragen, und die keine Spur von Gesetzmässigkeit mehr verraten. Der Tonus bleibt herabgesetzt.

Versuch II. (Kurve IV.)

Katze, 1900 g. Tötung 9^h 45′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm, von bandförmiger Gestalt, beginnt sich sofort lebhaft zu bewegen. Ein Stück von 6 cm Länge wird eingespannt.

Von 9^h 59′—10^h 13′ normale Darmbewegungen. Diese sind stark ausgeprägt, so dass der Hebel aus der Horizontalen nicht selten plötzlich hoch emporschnellt. Die Kontraktionen vollziehen sich oft ruckartig, und bei der Betrachtung des Darmstückes sieht man, dass die heftigen Zusammenziehungen der Längs- und Ringmuskulatur meist einseitig erfolgen, so dass es zuweilen wie ein gespannter Bogen erscheint.

Um 10^h 35′ wird der Lösung $^1/_2$ mg Atropin hinzugesetzt; die Ausschläge nehmen an Höhe ab.

Um 10^h 49′ wird noch $^1/_2$ mg Atropin verabreicht; daraufhin verschwinden sie ganz, um erst nach einer Weile mit geringer Intensität wieder einzusetzen.

Um 11^h 20′ wird noch $^1/_2$ mg Atropin in die Lösung getan, um 12^h 10′ wieder 1 mg, um 12^h 20′ weitere 3 mg und bald darauf noch 1 mg. Die Ausschläge bleiben klein, doch verschwinden sie nicht vollständig.

Versuch III. (Kurve V.)

Katze, 2000 g. Tötung um 9^h 50′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm bewegt sich sofort lebhaft in der Lösung; das eingespannte Stück zeigt jedoch relativ schwache Pendelbewegungen.

Um 11^h 5′ wird $^1/_{10}$ mg Atropin eingeträufelt. Nach kurzer Zeit tritt ein Nachlassen des Tonus und starke Abschwächung der Pendelbewegungen ein, die fast auf Null zurückgehen. Noch zweimal werden je $^1/_{10}$ mg Atropin gegeben, ohne dass jedoch eine nennenswerte Bewegung wieder einsetzt.

Versuch IV. (Kurve VI.)

Dasselbe Tier wie bei Versuch III.

Nachdem die Lösung ausgehebert und frische eingefüllt ist, wird um 11^h 50′ ein neues Darmstück eingespannt, das anfangs keine Bewegungen zeigt, sich aber bald erholt.

Um 12^h 5′ wird 1 mg Atropin gegeben. Zunächst erfolgen einige starke Ausschläge, die jedoch kaum auf Rechnung des Giftes zu setzen sind; bald aber tritt ein Absinken des Tonus und Verminderung der Peristaltik ein. Doch erholt sich der Darm wieder, und nach weiteren 1 mg Atropin kehren die Ausschläge zur Norm zurück.

Von 12^h 30′—12^h 45′ werden nacheinander 1 cg, 1 cg, 2 cg, 2 cg Atropin der Flüssigkeit zugesetzt. Der Effekt ist eine Verstärkung der Kontraktionen des Darmrohres, die auch rascher aufeinander folgen.

Um 12^h 50′ werden noch 20 cg Atropin verabreicht, so dass der Darm jetzt unter dem Einflusse von 28,2 cg Atropin steht. Darauf nehmen die Ausschläge noch an Höhe zu. $3^1/_2$ Stunden nach dem Tode des Tieres haben sie ihr Maximum erreicht, das weit über das gewöhnliche Mass hinausgeht. Erst 5 Stunden post mortem tritt deutliche Abschwächung der Bewegungen und allmähliche Lähmung ein.

Versuch V. (Kurve VII.)

Katze, 2500 g. Tötung um 3^h 30′. Temperatur der Lösung 38° C.

Der in der Ringer'schen Lösung befindliche Darm hat wenig Neigung zu Bewegungen. Ein Stück von 8 cm Länge wird zur Registrierung eingespannt.

Um 4^h 15′ beginnt der Hebel in ziemlich regelmässigem Rhythmus seine Bewegungen aufzuschreiben, wenngleich die Höhe der Ausschläge nicht bedeutend ist.

Um 4^h 25′ wird $^1/_{20}$ mg Atropin der Lösung zugesetzt, ohne dass eine Änderung der Bewegung zu konstatieren wäre.

Um 4^h 40′ wird nochmals $^1/_{20}$ mg Atropin gegeben; und jetzt tritt eine deutliche Abschwächung der Kontraktionen ein, die bei Zusatz von weiteren 1 mg Atropin um 4^h 50′ fast vollkommen sistieren.

Versuch VI. (Kurve VIII.)

Katze, 3000 g. Tötung um 8^h 30′. Temperatur der Lösung 38° C.

Der Darm macht kaum wahrnehmbare Bewegungen; auch zwei nacheinander eingespannte Stücke geben nur geringe Ausschläge. Erst das dritte lässt nach zwei Stunden kräftige Kontraktionen erkennen.

Um 10^h 45′ wird ½ mg Atropin in die Flüssigkeit geträufelt. Als Wirkung davon gibt sich eine Zunahme der Ausschlagshöhe zu erkennen; doch sind die Pausen zwischen den einzelnen Kontraktionen deutlich verlängert, und die Pendelbewegungen erfolgen langsamer.

Um 10^h 55′ noch 1,5 mg Atropin. Bald werden die Bewegungen ungleichmässig und nehmen sichtlich an Intensität ab. Auch gehen sie nicht mit derselben Schnelligkeit vor sich wie beim unvergifteten Darme.

Um 11^h 10′ noch 1 mg Atropin. Die Kontraktionen werden schwächer und schwächer. Die Pausen zwischen den einzelnen Erhebungen dauern immer länger, und von Gesetzmässigkeit ist kaum noch etwas zu bemerken.

Bei weiterer Darreichung von 1 mg Atropin um 11^h 30′ werden die Zusammenziehungen beständig geringer, um schliesslich bei Einträufelung von noch 1 mg Atropin um 11^h 50′ allmählich in fast vollständige Ruhe überzugehen.

Versuch VII. (Kurve IX.)

Katze, 2800 g. Tötung um 3^h 45′. Temperatur der Lösung 37° C.

Anfangs bewegt sich der Darm gar nicht; bald aber tritt lebhafte Peristaltik auf, so dass er sich wurmartig hin und her windet. Ein 6 cm langes Stück wird um 4^h 15′ eingespannt. In rascher Aufeinanderfolge schnellt der Hebel auf und nieder und gibt die Pendelbewegungen und Tonusschwankungen an, die abwechselnd an- und abschwellen.

Um 4^h 48′ werden 5 cg Atropin eingeträufelt. In kürzester Frist sinkt die Höhe der Ausschläge bis fast auf den vierten Teil herab, und auch der Charakter der Bewegungen ändert sich vollkommen. Die Darmmuskulatur vollführt nur noch schwache Zusammenziehungen, die immer kleiner werden. Tonusschwankungen sind überhaupt nicht mehr zu erkennen.

Um 5^h 10′ wird noch 0,1 g Atropin der Lösung zugesetzt, so dass der Darm jetzt unter der Einwirkung von 0,15 g steht. In überraschender Weise erhält jetzt die Muskulatur ihre alte Spannkraft zurück, ja sogar in erhöhtem Maasse, so dass ihre Leistungen diejenigen des unvergifteten Darmes ganz gewaltig übertreffen. In regelmässigstem Wechsel folgt Tonusschwankung auf Tonusschwankung, und mit gleicher Präzision reihen sich die Pendelbewegungen, die auf jene aufgesetzt sind, aneinander an.

Um 5^h 40′ wird der Lösung noch 0,15 g Atropin hinzugefügt, so dass der Darm unter der Giftwirkung von 0,3 g Atropin steht. Diese Dosis ist offenbar zu gross; sie bringt eine Abschwächung seiner Leistungen mit sich, die von dem Stadium der Hyperkinese etwa auf das normale Maass zurückgehen. Zugleich fallen die Tonusschwankungen mehr und mehr fort, und die Pendelbewegungen unterscheiden sich nur noch wenig voneinander: dabei hat der Tonus selbst aber ganz erheblich zugenommen.

Um 6^h 40′ steht der Darm unter dem Gifteinflusse von 0,45 g Atropin. Die Pendelbewegungen sind nur noch gering und nehmen in regelmässigen Pausen ab und zu. Tonusschwankungen sind nicht mehr vorhanden.

Um 6^h 55′ befinden sich 0,55 g Atropin in der Lösung. Der Darm ist so gut wie regungslos. Nur schwache, kleine Zitterbewegungen des Hebels verraten, dass er noch nicht völlig abgestorben ist; doch reagiert er nicht mehr auf mechanische Reize.

Versuch VIII. (Kurve X.)

Katze, 2950 g. Tötung um 9^h 15′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm liegt anfangs in völliger Ruhe da. Ein Stück von 5 cm Länge wird eingespannt und beginnt bald in unregelmässige, kräftigste Kontraktionen zu verfallen, die jedoch um 10^h 15′ in gesetzmässige Formen übergehen.

Um 11^h werden 2 cg Atropin verabreicht, worauf die Pendelbewegungen etwas schwächer werden, die Tonusschwankungen aber bestehen bleiben.

Um 11^h 15′ werden noch 8 cg Atropin hinzugefügt. Die Pendelbewegungen werden dadurch gleichmässiger, nur erfolgen sie etwas langsamer. Der Tonus des Darmes ist erhöht.

Um 11^h 50′ sind noch 0,5 g Atropin gegeben worden. Hierauf nimmt der Tonus noch zu. Die Pendelbewegungen verlieren ihre Regularität und sind bald wenig, bald stark ausgeprägt.

Um 12^h 30′ noch 0,4 g Atropin. Jetzt tritt eine deutliche Abschwächung in der Intensität der Ausschläge ein; auch die Tonusschwankungen verschwinden nach und nach, und der Tonus wird geringer.

Um 12^h 45′ noch 0,1 g Atropin, wodurch der Darm allmählich in den Lähmungszustand übergeführt wird, in dem er weder auf elektrische Reize, noch auf direktes Betropfen mit Eserin reagiert.

Versuch IX. (Kurve XI.)

Katze, 2700 g. Tötung um 9^h 15′. Temperatur der Lösung 37,5° C.

Ein Stück von 7 cm Länge wird zur Beobachtung genommen. Es bewegt sich fast gar nicht; erst ein zweites Stück liefert bessere Resultate. In raschem Tempo folgen gleichmässige Pendelbewegungen aufeinander.

Um 11^h 5′ wird $^1/_2$ mg Atropin zu der Lösung getan. Schon nach kurzer Frist lassen die Ausschläge nach. Sie werden beständig kleiner, um endlich in eine gerade Linie überzugehen. Nacheinander werden nun in kürzeren Pausen von etwa 3 Minuten 2 mg, 2 mg, 1 cg, 5 cg Atropin gegeben, ohne dass eine Änderung in den bestehenden Verhältnissen eintritt.

Erst als noch 0,1 g Atropin hinzugekommen, so dass jetzt im ganzen 0,166 g wirksam sind, beginnt der Darm wieder seine Tätigkeit, die sich bei Darreichung von weiteren 0,6 g so erheblich steigert, dass sie die normale bei weitem übertrifft.

B. Bewegungen der Ringmuskulatur.

Versuch X. (Kurve XII.)

Katze, 3000 g. Tötung um 9^h 45′. Temperatur der Lösung 38° C.

Ein Stück Darm, zur Registrierung der Kontraktionen der Ringmuskulatur entnommen, liefert nach einiger Zeit brauchbare Kurven. Ähnlich wie bei den

Bewegungen der Längsmuskulatur sieht man auch hier einen Wechsel von Tonuszunahme und -abnahme; auf die dadurch gebildeten Wellen setzen sich die Pendelbewegungen auf.

Um 12^h 15′ werden 2,5 mg Atropin in die Lösung gebracht. In kürzester Frist tritt ein Aufhören der Tonusschwankungen, ja sogar auch der Pendelbewegungen ein, so dass der Darm eine Zeit lang ganz ruhig daliegt, um sich erst später wieder zu einigen wenigen Kontraktionen aufzuraffen, auf die dann wieder eine lange Pause der Bewegungslosigkeit folgt.

Versuch XI. (Kurve XIII.)

Katze, 2850 g. Tötung um 8^h 45′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm bewegt sich fast gar nicht. Ein Stück wird zur Registrierung der Ringmuskelkontraktionen eingespannt. Die Bewegungen sind nicht sehr bedeutend und erzeugen nur geringe Ausschläge des Hebels.

Um 10^h 40′ wird 1/2 mg Atropin der Lösung zugesetzt, ohne dass eine Verminderung der an und für sich schon minimalen Zusammenziehungen zu bemerken wäre.

Ein Bewegungsunterschied tritt erst ein, nachdem in der Zeit von 10^h 40′ bis 11^h 15′ die Dosis des Giftes bis auf 0,25 g erhöht worden ist. Jetzt eröffnet der Darm eine rege Tätigkeit, die bei Steigerung der Dosis auf 0,55 g Atropin noch intensiver wird und auch deutliche Tonusschwankungen erkennen lässt.

C. Versuche an der isolierten Längsmuskulatur.

Versuch XII. (Kurve XIV.)

Katze, 2800 g. Tötung um 3^h 15′. Temperatur der Lösung 37° C.

Nach Isolierung der Muskelschichten wird ein plexushaltiges Präparat eingespannt zur Aufzeichnung der Bewegungen der isolierten Längsmuskulatur.

Die Bewegungen sind zwar in diesem Falle nicht so typisch wie sonst, zeigen aber deutlich erkennbare Tonusschwankungen und Pendelbewegungen.

Um 4^h 30′ erhält der Muskel 1/2 mg Atropin, worauf bald die Kontraktionen weniger ausgiebig werden. Nach weiterem 1/2 mg des Alkaloids werden die Ausschläge noch geringer. Um 4^h 45′ kommt noch 1 mg hinzu, und die Bewegungen sind fast aufgehoben.

Um 5^h 15′ befinden sich 0,155 g Atropin in der Lösung, und daraufhin nimmt die Bewegung des Darmes wieder zu; ja die Kontraktionen kehren fast bis zur normalen Leistung zurück. Sie bleiben auch auf dieser Höhe stehen, um erst bei Darreichung von weiteren 0,3 g Atropin vollkommen abzusinken und in absolute Lähmung überzugehen. Der Darm reagiert weder auf mechanische noch elektrische Reize.

Versuch XIII. (Kurve XV.)

Katze, 2500 g. Tötung um 8^h 30′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm bewegt sich sofort in stärkster Weise. Auch das eingespannte, plexushaltige Längsmukelpräparat macht die ausgiebigsten Kontraktionen.

Um 9^h 10′ wird 1 mg Atropin in die Lösung gebracht. Die Bewegungen werden etwas schwächer. Deutlicher wird dies nach Darreichung von weiteren

2 mg um 9^h 40′, wobei vor allem die langen Ruhepausen zwischen zwei heftigen Kontraktionen ins Auge fallen. Nacheinander werden nun in der Zeit von 10^h 20′ bis 10^h 51′ in kurzen Zwischenräumen 2 mg und 6,5 mg Atropin der Ringerschen Flüssigkeit zugesetzt, und es tritt beinahe völliger Bewegungsstillstand ein.

Nach Zusatz von 0,03 g Atropin beginnt jedoch die Muskulatur wieder ihre Tätigkeit, wenngleich in mässigerem Grade als vor der Intoxikation.

Um 11^h 20′ wird nochmals 0,1 g des Giftes eingeträufelt, und jetzt erfolgt eine vollständige Abschwächung der Kontraktionen, die nach weiterem 1 g zu absoluter Lähmung übergeht.

D. Versuche an der isolierten Ringmuskulatur.

Versuch XIV.

Katze, 2400 g. Tötung um 8^h 30′. Temperatur der Lösung 38° C.

Der Darm in seiner Gesamtheit bewegt sich sehr lebhaft. Nach Trennung der Längs- und Ringmuskulatur wird die letztere zur Registrierung ihrer Bewegungen verwandt. Auf Kneifen mit der Pinzette erfolgt eine einmalige, länger dauernde Kontraktion; sonst aber rührt sich der Muskel nicht.

Zwischen 9^h 20′ und 9^h 35′ werden nacheinander 0,001 g, 0,001 g, 0,001 g und 0,002 g Atropin gegeben, ohne dass nur eine Spur von Bewegung zu erkennen wäre.

Von 9^h 35′—9^h 50′ werden noch 0,002 g, 0,002 g und 0,01 g Atropin verabreicht. Die Muskulatur reagiert nicht darauf.

Nun wird zur Einträufelung von 0,05 g und 0,03 g geschritten; ohne Erfolg.

Von 10^h—10^h 20′ erhält die Lösung noch 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g und noch zweimal 0,2 g Atropin. Keine Änderung. Die Kurve stellt vom Anfang bis zum Ende des Versuches eine horizontale gerade Linie dar.

Als der experimentelle Teil meiner Arbeit im wesentlichen abgeschlossen war, erschien in Pflüger's Archiv eine fünfte Mitteilung von Magnus[1]), in der er seine Resultate über den gleichen Gegenstand veröffentlicht. Nach ihm äussert das Atropin auf den Darm zunächst eine erregende Wirkung, und zwar liegt sein Angriffspunkt im Auerbach'schen Plexus. Zu den konstanten Eigenschaften dieses Giftes gehört die Regularisierung der Darmbewegungen und Fortfall der Tonusschwankungen sowohl bei niederem wie hohem Tonus. Erst grössere Dosen von Atropin führen zu allmählicher Lähmung. Der endgültige Stillstand der Bewegung kann sowohl bei hohem wie niederem Tonus stattfinden. Dies trifft jedoch nur für den intakten Darm und die plexushaltigen Präparate zu;

1) Magnus, Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. Pflüger's Arch. Bd. 108 S. 1.

die plexusfreien Präparate dagegen werden ohne vorherige Erregung durch Atropin gelähmt.

Eine Ergänzung zu den Publikationen von Magnus über die Wirkungen des Atropins auf den Katzendarm bildet die Arbeit von Kress[1]), in der er eine Reihe von Parallelversuchen am Kaninchen- und Hundedarme veröffentlicht. Der Effekt des Atropins auf die peristaltischen Bewegungen bei diesen Tieren ist derselbe wie bei der Katze.

Wie nun aus der Darstellung von Magnus hervorgeht, bezeichnet er eine Atropinlösung von 0,025% bis 0,05% noch als schwach, eine Lösung, deren Konzentration in gar keinem Verhältnisse zu den therapeutisch verwandten Dosen steht. Wenn aber die Ringer'sche Flüssigkeit wirklich imstande ist, das Blut dis zu einem gewissen Grade zu ersetzen, dergestalt, dass sich die physiologischen Funktionen des Darmes in ihr in ungestörter Weise vollziehen können, so darf man annehmen, dass auch seine Empfindlichkeit gegen Einflüsse, auf die er im Leben prompt reagiert, nicht erheblich abgeschwächt sei. Und in der Tat haben selbst sehr geringe mechanische oder elektrische Reize, welche den isolierten Darm treffen, dieselben Erscheinungen zur Folge wie bei dem im Körper befindlichen. Es ist daher nicht abzusehen, weshalb sich bei Giften dieses Verhalten ändern sollte.

Ich ging daher bei meinen Untersuchungen von einer Dosis des Atropins aus, die bei einer lebenden Katze schon sehr deutliche Wirkungen hervorruft, von 0,001 g. Indem ich ferner konstant eine dem Durchschnittsgewichte einer Katze entsprechende Flüssigkeitsmenge von 2000 ccm benutzte, in welche ich das Atropin brachte, erhielt ich somit eine Lösung von 0,00005%, die also 1000 mal schwächer war als die von Magnus benutzte. Da hier schon ein deutlicher Effekt des Alkaloides auf die Darmbewegungen zu erkennen war, ging ich bis auf $^1/_{20}$ mg Zusatz herab; doch sah ich erst bei $^1/_{10}$ mg eine Wirkung eintreten. Nach oben hin steigerte ich die Dosis bis zu 1 g.

Im Gegensatze zu Magnus und Kress, die nur von einer erregenden und lähmenden Wirkung des Atropins auf den Darm sprechen, zeigte sich bei meinen Versuchen, wie aus den Kurven

1) Kress, Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Pflüger's Arch. Bd. 109 S. 608.

hervorgeht, dass diese eine dreifache ist, je nachdem kleine, mittlere oder starke Gaben verabreicht werden. Sie äussert sich jedoch nur am intakten Darme und an plexushaltigen Präparaten der Längsmuskulatur, während sie bei plexusfreien nicht zum Ausdrucke kommt. Man kann daher bei den Bewegungen des vergifteten Darmrohres drei Phasen unterscheiden:

I. eine Phase der relativen Ruhe,
II. eine Phase der Erregung und
III. eine Phase der absoluten Lähmung.

In dem folgenden Schema sind die Versuche nach ihren Nummern von diesem Gesichtspunkte aus eingeordnet:

Nummer des Versuches	I. Eintreten der Beruhigung	II. Eintreten der Erregung	III. Eintreten der Lähmung
	A. Bewegungen der Längsmuskulatur des intakten Darmes.		
I.	bei 1 mg	—	—
II.	„ 1/2 „	—	—
III.	„ 1/10 „	—	—
IV.	„ 1 „	bei 6 cg	5 Stdn. post mortem
V.	„ 1/10 „	—	—
VI.	„ 1 „	—	—
VII.	„ 0,05 g	bei 0,15 g	bei 0,45 g
VIII.	„ 0,02 „	„ 0,5 g	„ 1 g
IX.	„ 1/2 mg	„ 0,164 g	—
	B. Bewegungen der Ringmuskulatur des intakten Darmes.		
X.	bei 0,0025 g	—	—
XI.	—	bei 0,25 g	—
	C. Bewegungen der plexushaltigen Präparate.		
XII.	bei 1/2 mg	bei 0,155 g	bei 0,455 g
XIII.	„ 3 mg	„ 0,04 g	„ 0,14 g
	D. Bewegungen der plexusfreien Präparate.		
XIV.	—	—	—

Die beruhigende Wirksamkeit des Atropins liegt innerhalb der Grenzen von 1/10 mg bis 5 cg und hat zumeist auch ein Absinken des Tonus zur Folge, dessen Schwankungen fast regelmässig geringer werden oder ganz verschwinden. Auch die Pendelbewegungen erscheinen mit geringerer Intensität. Dass der Darm in diesem Zustande jedoch nicht gelähmt ist, sondern nur eine Ruhigstellung erfahren hat, das geht daraus hervor, dass er auf Reize noch gut reagiert.

Das zweite Stadium beginnt zwischen 0,06 g bis 0,164 g einzusetzen. Gewöhnlich ist damit auch eine Erhöhung des Tonus ver-

bunden. Aber auch die Tonusschwankungen, die bei den kleinen Dosen so gut wie fehlen, können sich in ausgeprägtestem Maasse bei den erregenden Gaben wieder einstellen (vgl. Kurven VII und IX). Wenn Magnus behauptet, dass die Regularisierung der Darmbewegungen mit zu den wesentlichsten Eigenschaften des Atropins gehört, so kann ich ihm nur insoweit beipflichten, als sich diese Wirkung erst zeigt, wenn die Erregung abklingt und die dritte Phase einzusetzen beginnt.

Um diese hervorzurufen genügten bei meinen Kurven $^1/_2$ bis 1 g Atropin auf 2000 g Ringer'sche Flüssigkeit, d. h. eine Atropinlösung von 0,05 %. In diesem Stadium kann der Tonus im Verhältnis zur Norm erhöht oder abgeschwächt sein. Die Pendelbewegungen werden immer undeutlicher und verschwinden ganz. Der Darm beantwortet dann weder elektrische noch mechanische Reizungen mit Kontraktionen.

Die plexusfreien Präparate, welche also den Einfluss des Alkaloids auf die Ringmuskulatur und damit auf die Muskulatur allein darstellen, werden niemals durch das Gift in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt; vielmehr tritt bei höheren Dosen eine allmähliche Abnahme derselben und schliesslich völlige Reaktionslosigkeit gegen jede Art von Reiz ein.

Da nun kleine und mittlere Dosen eine erkennbare Wirkung auf die Muskulatur selbst nicht äussern und eine solche nur bei Verwendung von sehr hohen Gaben zu konstatieren ist, so kommt dieser Effekt bei der Frage der therapeutischen Verwendung des Medikamentes wohl kaum in Betracht. Dagegen ist der Einfluss des Giftes auf die Darmganglien nicht ohne Bedeutung; denn einmal ist er für die Ruhigstellung einer lebhaften Peristaltik und die Beseitigung spastischer Zustände von grösster Wichtigkeit; dann aber darf man auch die erregende Wirkung, wie sie z. B. bei einer Atonie des Darmes von heilsamem Erfolge sein kann, nicht ausser acht lassen. Jener dritte Effekt, der eine absolute Lähmung bedingt, dürfte am lebenden Tiere schwer zu beobachten sein, da dieses infolge der viel eher einsetzenden Allgemeinvergiftung ad exitum gelangt.

Worauf diese merkwürdigen und so verschiedenartigen Erscheinungen bei der Atropinvergiftung beruhen, ist noch nicht klar. Man könnte sich vielleicht vorstellen, dass bei geringen Dosen eine Reizung von hemmenden Einflüssen erfolgt, und dass daraus jene

Ruhigstellung resultiert. Bei höheren Gaben könnte dann eine Lähmung derselben eintreten, woraus die von Hemmungen befreite und dadurch verstärkte Peristaltik zu erklären wäre, bis endlich bei ganz hoher Konzentration der gesamte Darm gelähmt ist. Ob aber diese Verhältnisse so einfach sind, und ob nicht möglicherweise noch ganz andere Komponenten hier in Frage kommen, darüber lässt sich nach meinen Versuchen nichts Bestimmtes aussagen.

II. Die Wirkungen des Physostigmins auf den Darm.

Über den Einfluss des Physostigmins auf den Darm herrschen zwar nicht derartige Gegensätze zwischen den Ansichten der einzelnen Autoren wie beim Atropin, trotzdem besteht aber auch hier noch lange keine Einigkeit. Besonders dreht sich der Streit um die Frage, ob der Angriffspunkt dieses Giftes in der Muskulatur selbst oder in dem Auerbachschen Plexus zu suchen ist.

Der erste, welcher die Wirkungsweise des Physostigmins auf die Bauchorgane studierte, war Tachau[1]). Er beobachtete nach dem Einbringen des Giftes in die Blutbahn ein vollständiges Erloschensein der Peristaltik und ein Zusammengefallensein der grossen Arterienstämme zu platten Bändern, ein Befund, den er von der verringerten Arbeitskraft des Herzens ableitete.

Nach Bauer[2]) wirkt das Calabargift auf die Sekretion des Darmes anregend, weil danach oft wässerige und blutige Stühle auftreten. Er experimentierte an Katzen und Kaninchen und sah bei ersteren einen Tetanus des ganzen Darmes, auf dessen Höhe das Darmlumen ganz verschwunden war, so dass der Darm als blutleerer rigider Zylinder erschien. Beim Kaninchen war der Krampf nicht so ausgesprochen wie bei der Katze. Er isolierte nun ein Stück Darm, indem er es an beiden Seiten abband und vom übrigen Darme lostrennte, durchschnitt die abführenden Venen und sichtbaren Chylusgefässe und injizierte in den Darm das Calabargift, worauf ein heftiger Tetanus eintrat. Er schloss daraus, dass das Gift entweder die Ganglien der Darmwand oder die Muskulatur direkt reize, da er durch die Venen- und Chylusgefässunterbindung eine Resorption

1) Tachau, Archiv der Heilkunde von Wagner. 1865. Zit. nach Westermann (siehe Anm. 1 S. 394).

2) Bauer, Einige Resultate von Versuchen über die Wirkungen des Calabargiftes. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866 Nr. 37.

vermieden habe. Ausserdem konstatierte er einen Krampf der Mesenterialvenen, die ein perlschnurartiges Aussehen darbieten sollten, indem fadendünne Strikturen mit varicösen Erweiterungen abwechselten; dieser Venenkrampf sollte etwa drei- oder viermal so lange dauern als der Darmkrampf.

Westermann[1]) untersuchte ebenfalls Katzen, Hunde und Kaninchen und fand stellenweise einen Krampf des Darmrohres, der eine Zeitlang an einem Orte verharrte, um dann sprungweise an anderen Punkten wieder aufzutreten. Doch war ein wirkliches Fortschreiten der Striktur weder in peristaltischem noch antiperistaltischem Sinne zu bemerken. Auch er hält mit Bauer die Darmganglien für den Angriffspunkt des Giftes; doch wendet er sich gegen Bauers Beobachtung eines Krampfes der Mesenterialvenen, da derselbe oft bei unversehrten Tieren gesehen werden kann.

v. Bezold und Götz[2]) haben ihre Versuche an Kaninchen angestellt. Sie beobachteten eine Blutdruckerhöhung durch die anfängliche Kontraktion der Darmgefässe, der allerdings später eine Erweiterung folge, vor allem aber durch die Kontraktionen des Darmrohres. Nach ihnen werden weder die glatten Muskeln noch die Nervenendigungen durch das Gift erregt. Denn während bei normalen Tieren die Gefässmuskeln durch das Eserin eine Erregung erfahren, bleibt diese aus, wenn sie von ihren Erregungszentren abgetrennt sind. In analoger Weise betrachten die Verfasser daher den Darmkrampf als eine Folge der starken Erregung der Darmganglien.

Harnack und Witkowski[3]) behaupten, dass das Physostigmin imstande sei, auch den durch Atropin gelähmten Darm in heftigen Dauerkrampf zu versetzen. Da nun Atropin die Ganglienapparate angreift, so muss — schlossen sie — das Physostigmin auf ein peripherer gelegenes Organ, also die Darmmuskeln selbst, einwirken.

Nach Schweder[4]) bewirkt Eserin starke peristaltische Kon-

1) Westermann, Untersuchungen über die Wirkungen der Kalabarbohne. Diss. Dorpat 1867.

2) Bezold und Goetz, Über einige physiologische Wirkungen des Calabargiftes. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867 Nr. 16.

3) Harnack und Witkowski, Physostigmin und Calabarin. Schmiedeberg's Arch. Bd. 5.

4) Schweder, Über Eserin und Eseridin. Diss. Dorpat 1889.

traktionen des Magens und Darmes, wobei das Darmlumen ganz verschwinden kann. Die Kontraktionen haben ihre Ursache in der Darmwand selbst. Auch er glaubt mit Westermann und Bezold, dass das Gift die motorischen Darmganglien angreife. Ferner wirkt nach ihm Eserin durch eine erhöhte Drüsensekretion abführend; das gehe aus den Stühlen hervor, die anfangs ganz normal seien, später aber wässerig würden.

Laschkewich[1]), der Versuche über die Wirkungen des Calabargiftes auf das Herz anstellte, gibt an, dass bei den Sektionen, die er vornahm, der Darmkanal unverändert war.

Hiller[2]) sah nach Verabreichung von 10—15 mg des Extraktes der Calabarbohne in den Magen von Kaninchen am Darme in unregelmässigen Abständen rosenkranzförmige Kontraktionen, die allmählich zu gleichmässiger Verengerung führten und sich bis zum Tetanus, „einem Zustande spastischer Lähmung", steigerten. Nach seiner Meinung übt das Mittel nicht sowohl eine Anregung der Peristaltik, als vielmehr eine Hemmung derselben aus.

Schäfer[3]) meint, dass durch das Eserin der Darmkanal in seiner ganzen Länge in tetanischen Krampfzustand versetzt, und dass dadurch der Darminhalt ausgestossen wird. Ursache davon sei die direkte Erregung der Darmnerven, da bei örtlicher Anwendung nur die betreffende Partie in Tetanus gerät.

Nach Traversa[4]) sind die Angriffspunkte der Wirkungen des Physostigmins in den Ganglien der Darmwand zu suchen; denn weder die Durchschneidung des Vagus und Sympathicus noch die Zerstörung oder Durchtrennung des Lendenmarkes haben für den Effekt des Giftes irgendwelche Bedeutung. Auch der ausgeschnittene und künstlich durchblutete Darm reagierte wie am lebenden Tiere. Die Form der Kontraktion ist von der Art der Verkürzung abhängig. Der Darm erscheint gefältelt bei Verkürzung der Längsfasern, nimmt

1) Laschkewich, Bemerkungen über die physiologischen Wirkungen der Calabarbohne. Virchow's Arch. Bd. 35 S. 291.

2) Hiller, Das Extractum Fabae Calabaricae. Deutsch. med. Wochenschr. 1882 S. 123.

3) Schäfer, Extractum Fabae Calabaricae und Atonie des Darmes. Berl. klin. Wochenschr. 1880 S. 715.

4) Traversa, Meccanismo d' azione della fisostigmina sui movimenti dell' intestino. Policlinico lib. 5 (1) p. 1. 1898.

Rosenkranzform an bei Ringmuskelkontraktur und Bandform bei sehr heftigen und ausgebreiteten Kontraktionen.

Husemann[1]) beobachtete, dass mit Eserin vergiftete Tiere häufig defäzierten, und schloss daraus, dass Eserin eine rege Peristaltik erzeugen könne.

Nach Curlo[2]) äussert das Physostigmin auf die muskulären Häute des Darmes eine exzitierende Wirkung, welche zu spasmischen Zuständen mit Vermehrung der peristaltischen Bewegungen führt.

Wie Kunkel[3]) angibt, bewirkt Physostigmin eine starke Erregung der Organe mit glatter Muskulatur und ferner starke Erregung der Sekretion. Sein Angriffspunkt sei die Muskelfaser und die Drüsenzelle selbst.

Bei Nothnagel und Rossbach[4]) findet man: „Es stehen sich zwei Anschauungen unvermittelt gegenüber. Nach der einen wirkt Physostigmin auf das zentrale und periphere Nervensystem; auf das zentrale mehr lähmend, auf das periphere zuerst erregend, dann lähmend. Nach der anderen wird zwar auch das zentrale Nervensystem gelähmt, aber die peripheren Nerven werden nicht oder höchstens geringfügig, wohl aber die Substanz der glatten und quergestreiften Muskeln in Erregung gesetzt."

Jacobj[5]) fand, dass die Erregungen, die durch Physostigmin erzeugt werden, durch elektrische Reizung der in den Nebennieren verlaufenden Hemmungsfasern unterdrückt werden können, und dass diese Hemmungswirkung erst ausbleibt, wenn bei grösseren Gaben an Stelle der stärkeren Bewegungen Krampf eintritt.

Schultz[6]) stellte seine Versuche an Muskelstreifen aus dem Froschmagen an und sah bei 2 %iger Lösung von Eserin keine Zusammenziehung noch Änderung der elektrischen Erregbarkeit. Da nun aber heftige peristaltische Wirkungen am Magen und Darm auftreten sollen, so muss nach seiner Meinung der Angriffspunkt höher

---

1) Husemann, Antagonistische und antidotarische Studien. Schmiedeberg's Arch. Bd. 5 S. 101.

2) Curlo, La fisostigmina nelle terapia dell' atonia intestinale. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 25 S. 400.

3) Kunkel, l. c.

4) Nothnagel und Rossbach, l. c.

5) Jacobj, l. c.

6) Schultz, Die längsgestreifte Muskulatur der Wirbeltiere. Du Bois-Reymond S. 307. 1897.

zu suchen sein, in den Ganglienhaufen der Submucosa oder noch höher hinauf. Er glaubt, dass durch das Einbringen in die Blutbahn die Lösung vielleicht verändert werden könnte.

Nach Batelli[1]) geraten durch das Eserin die erregenden Fasern des Vagus in einen Reizzustand, so dass daraus die Peristaltik zu erklären sei.

Martin-Damourette behauptet: „Das Eserin reizt das Rückenmark so stark, dass Tetanus die Folge ist", paralysiert aber gleichzeitig die motorischen Nervenendigungen, so dass trotz anfänglicher Steigerung der Muskelirritabilität der Tetanus nicht in die Erscheinung treten kann.

Cloetta-Filehne[3]) schreibt: „Die zu unwillkürlichen Kotentleerungen führende, zuerst geordnet verstärkte, erst später starr tetanisch erfolgende Darmreaktion, welche ganz ebenso auch bei durchschnittenen Splanchnicis von Eserin bewirkt wird, ist auf Erregung der im Darm gelegenen, bewegenden Ganglien zu beziehen."

Magnus[4]) konstatierte nach seiner Methode am ausgeschnittenen Darme, dass Physostigmin eine erregende Wirkung sowohl am plexushaltigen wie am plexusfreien Präparate äussert, und dass das letztere dann ebenfalls rhythmische Bewegungen vollführt. Er nimmt daher einen peripheren Wirkungsort an und lässt unentschieden, ob auch die Ganglienapparate davon betroffen werden.

Meine Versuche über den Einfluss des Eserins auf den Darm stellte ich in gleicher Art und Weise an wie beim Atropin, indem ich auch hier wieder die Wirkung des Giftes (Eserinum salicylicum Merck) sowohl bei geringeren wie grösseren Dosen beobachtete. Die Untersuchungen fallen zum Teil mit denen über den Antagonismus von Atropin und Physostigmin zusammen, wie aus den hier folgenden Protokollen ersichtlich ist.

Versuch XV. (Kurve XVI.)

Katze, 2600 g. Tötung um 9^h 10′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm zeigt eine ausserordentlich geringe Tätigkeit. An dem zur Längsmuskelschreibung eingespannten Stücke sieht man nur mässige Pendelbewegungen, die aber auch schon um 10^h völlig erloschen sind. Der Darm erscheint abgestorben.

1) Batelli, Archives Italiennes de Biologia 1897 Nr. 27 p. 478.

2) Martin-Damourette, Über den Antagonismus des Eserins gegen sich selbst und dem Atropin gegenüber. Schmidt's Jahrb. Bd. 163 S. 128.

3) Cloetta und Filehne, l. c.

4) Magnus, l. c.

Nun wird um 10h 25′ zur Lösung 1 mg Physostigmin hinzugefügt, und es dauert nicht lange, da beginnen kräftige Kontraktionen an dem bewegungslosen Stücke sich zu zeigen. Diese Zusammenziehungen werden immer stärker, und auch der Tonus steigt gewaltig an, um einige Zeit auf seiner Höhe stehen zu bleiben. Erst allmählich geht er wieder herunter. Kaum ist der Darm erschlafft, so schnellt der Hebel von neuem empor, und auf der Höhe der Spannung wird nun 1/2 mg Atropin gegeben. Die Wirkung ist frappant. Fast momentan lässt die Spannung nach, und nach wenigen Augenblicken verschwinden auch die Pendelbewegungen.

Um 10h 15′ wird 1/2 mg Physostigmin hinzugetan; eine erkennbare Wirkung wird jedoch nicht ausgelöst. Eine Erregung tritt erst dann wieder auf, als noch 1 mg Physostigmin gegeben wird. Ganz schwach setzen die Pendelbewegungen von neuem ein und nehmen nur langsam an Ausgiebigkeit zu. Plötzlich erhöht sich der Tonus, lässt aber bald wieder nach, um zur Norm zurückzukehren und erst nach einiger Zeit wieder zu geringen Schwankungen überzugehen.

Um 11h 20′ kommt noch 1 mg Physostigmin in die Lösung. Daraufhin werden die Bewegungen energischer, um nach weiterem 1 mg Physostigmin um 11h 35′ noch an Intensität zu gewinnen. Um 11h 59′ wiederum 1 mg Physostigmin. Die Ausschläge bleiben von derselben Stärke.

Um 12h 17′ wird 1/4 mg Atropin hinzugesetzt, das jedoch keine abschwächende Wirkung äussert. Erst eine zweite Darreichung von 1/4 mg Atropin vermag den Darm ruhig zu stellen, ein Zustand, in welchem er nun auch verharrt.

Um 12h 30′ werden nochmals 3 mg Eserin verabreicht, ohne jedoch den Darm wieder beleben zu können.

Versuch XVI. (Kurve XVII.)

Katze, 2800 g. Tötung um 9h 30′. Temperatur der Lösung 37,5° C.

Der Darm bewegt sich so gut wie gar nicht. Auch das zur Längsmuskelschreibung eingespannte Stück gibt selbst nach einer Stunde noch keine Bewegungen kund.

Um 10h 30′ wird daher 1/4 mg Physostigmin der Lösung zugesetzt. Keine Bewegung. Bis 11h werden nun nacheinander noch viermal ohne Erfolg je 1/4 mg Physostigmin verabreicht; doch noch immer rührt sich der Darm nicht.

Nun werden 5 mg Physostigmin in die Lösung gegeben, und sofort macht sich die exzitierende Wirkung geltend. Die Spannung nimmt gewaltig zu, und zugleich setzen auch die Pendelbewegungen ein. Nach einem leichten Absinken des Tonus verstärkt sich dieser noch mehr, und der Darm gerät schliesslich in einen tetanischen Zustand.

Jetzt wird 1/2 mg Atropin eingeträufelt. Fast in demselben Augenblicke hören die Pendelbewegungen auf. Der vorher eng kontrahierte Darm streckt sich, und der Tonus fällt rapid ab.

Eine zweimalige Dosis von 5 mg Physostigmin vermag nicht mehr eine Erregung hervorzubringen. Bei einer dritten gleichen Gabe geht der Tonus ein wenig in die Höhe; auch treten vereinzelte Kontraktionen auf. Doch erst weitere 0,01 g Physostigmin rufen wieder Pendelbewegungen hervor.

Versuch XVII. (Kurve XVIII.)

Katze, 3100 g. Tötung um 8^h 45′. Temperatur der Lösung 37° C.

Der Darm bewegt sich in mässigem Grade. Ein Stück Längsmuskulatur von 5 cm Länge wird nun zur Registrierung eingespannt.

Die normalen Bewegungen sind gut ausgeprägt. Um 10^h 13′ wird $^1/_2$ mg Physostigmin gegeben, und man sieht eine geringe Zunahme des Tonus, während an den einzelnen Pendelbewegungen gar keine Verstärkung wahrnehmbar ist. Bei einer zweiten Dosis von $^1/_2$ mg Physostigmin steigt jedoch der Tonus gewaltig an, so dass der Darm in einen Zustand der äussersten Kontraktion gerät, der aber nur eine Zeitlang anhält, um dann nach und nach wieder in mittlere Spannung überzugehen. Die Pendelbewegungen bleiben unverändert.

Versuch XVIII. (Kurve XIX.)

Katze, 2900 g. Tötung um 8^h. Temperatur der Lösung 38° C.

Der Darm liegt ganz still da. Um 9^h 15′ wird ein plexushaltiges Präparat eingespannt. Bewegungen desselben sind kaum zu konstatieren. In der Zeit von 9^h 45′—10^h 15′ erhält die Lösung in kurzen Zeitabständen $^1/_{20}$ mg, $^1/_{20}$ mg, $^1/_{10}$ mg, $^1/_{10}$ mg Physostigmin. Der Darm beginnt hierauf, wenn auch schwach, rhythmische Kontraktionen auszuführen, die sich bei Steigerung der Dosis auf 2,5 mg noch verstärken. Eine Tonusänderung ist an diesem Präparate nicht vorhanden.

Versuch XIX.

Katze, 2500 g. Tötung um 9^h. Temperatur der Lösung 37° C.

Der ausgeschnittene Darm macht lebhafte Bewegungen. Nachdem ein Stück Ringmuskulatur sorgfältig präpariert ist, wird es zur Registrierung verwandt. Es ist reaktionsfähig, da es sich auf mechanische Reizung kontrahiert.

Von 9^h 50′—10^h werden 0,005 g Eserin verabreicht.
„ 10^h –10^h 15′ werden noch 0,005 g Eserin verabreicht.
„ 10^h 15′—10^h 30′ „ „ 0,1 „ „ „
„ 10^h 30′—10^h 45′ „ „ 0,5 „ „ „

Trotz dieser hohen Dosen tritt nicht eine Spur von rhythmischer Bewegung oder Erregung ein. Die ganze Kurve stellt eine einzige gerade Linie dar.

Als Resultat meiner Versuche ergibt sich demnach:

I. Das Physostigmin wirkt erregend auf den isolierten Darm sowie auf plexushaltige Präparate.

II. Bei plexusfreien Präparaten war ein solcher Effekt auch bei den höchsten Dosen nicht zu erzielen.

Daraus folgt, dass der Angriffspunkt dieses Giftes ebenfalls, wie beim Atropin, im Auerbach'schen Plexus liegt.

Magnus hat nach Physostigmin bei einer Anzahl von plexusfreien Präparaten, wie ich, zwar gute mechanische und elektrische

Reizbarkeit gefunden, aber keine Rhythmizität der Bewegungen, bei anderen Präparaten dagegen positive Resultate gehabt. Es fragt sich nur, welche von seinen Präparaten die einwandfreien waren, ob nicht vielleicht doch bei seinen positiven Versuchen an einzelnen Stellen der Ringmuskulatur Restchen des Auerbach'schen Plexus haften geblieben sind, die, zu ganz abnormer Reizbarkeit gebracht, trotz ihrer Kleinheit den Muskel zu den schwachen Kontraktionen zu veranlassen vermochten.

Ausserdem aber sind diese Bewegungen, welche Magnus beobachtet hat, so minimal, dass man wohl schwerlich die gewaltige Peristaltik und den heftigen Tetanus, wie er nach Physostigmin aufzutreten pflegt, auf sie beziehen kann. Vielmehr drängen diese Tatsachen dazu, den Angriffspunkt des Giftes in die Darmwandganglien und nur dahin zu verlegen.

III. Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin.

(Vgl. Kurve 1—4.)

Während der Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin am Auge dahin sichergestellt ist, dass beide Gifte an den Nervenendigungen im Sphincter und Ciliarmuskel anpacken, besteht hinsichtlich ihres Wechselspieles am Darme noch keine Einigkeit.

Nach Fraser[1]) findet ein ziemlich einseitiger Antagonismus zwischen den beiden Giften statt, so, dass zwar Atropin bei einer Eserinvergiftung sich stets wirksam erweist, dass jedoch nicht immer das Umgekehrte der Fall ist.

Schiff[2]) nimmt einen Antagonismus zwischen beiden Medikamenten an, bei dem das Atropin stets Sieger bleibt.

Barthelow[3]) stellt die Behauptung auf, dass Atropin und Physostigmin keine Antagonisten hinsichtlich ihrer Wirkung auf die quergestreiften Muskeln, wohl aber hinsichtlich der Erregbarkeit der sensiblen Nerven sind, indem Atropin diese herabsetzt, Physostigmin dagegen sie steigert. In gleicher Weise wirken beide antagonistisch am Sympathicus, der durch Atropin gereizt, durch Physostigmin paralysiert wird.

1) Fraser, On the physiological action of the Calabarbeau. Ref. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868 S. 11.

2) Schiff, Physiologische Untersuchungen über den Antagonismus des Atropins und Calabarins. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873 S. 39.

3) Barthelow, Schmidt's Jahrb. Bd. 161 S. 126.

Harnack[1]) meint, dass das Atropin die nervösen Organe lähme, während das Physostigmin seinen Angriffspunkt in der Muskulatur selber habe; denn er beobachtete ein Auftreten der Physostigminwirkung selbst dann, wenn der Darm zuvor durch Atropin gelähmt war.

Traversa[2]) bestreitet dies wieder, da die auf Physostigmininjektionen sich einstellende gesteigerte Peristaltik sowie die allgemeinen Kontraktionen des Darmes bei seinen Versuchen durch Atropin wieder aufgehoben wurden, während bei zuvor atropinisierten Tieren sich niemals eine Physostigminwirkung einstellte. Auch am angeschnittenen und künstlich durchbluteten Darme änderte sich dieses Verhalten nicht. Nach Traversa beeinflussen beide Gifte die nervösen Zentren der Darmwand, wobei ein einseitiger Antagonismus zwischen ihnen nicht zu verkennen ist.

Schultz[3]) fand bei Untersuchung von Muskelstreifen aus dem Froschmagen, dass das Atropin den Tonus und die automatischen Kontraktionen aufhebt, dagegen selbst in stärkster Dosis die Muskeln nicht angreift. Es lähmt nach seiner Meinung die nervösen Elemente, wahrscheinlich die motorischen Nervenendigungen. Für das Eserin dagegen verlegte er den Angriffspunkt mehr zentral, in die Ganglienhaufen der Submucosa oder noch höher hinauf.

Magnus gibt in seiner V. Mitteilung über den Antagonismus von Atropin und Physostigmin folgendes an:

I. Die durch das Physostigmin bewirkte Tonussteigerung kann durch Atropin beseitigt werden; doch ist dazu eine ziemlich hohe Dosis (auf 2 1/2 cg Physostigmin 20 cg Atropin) erforderlich.

II. Behandelt man den Darm zuvor mit Atropin und gibt dann Eserin, so vermag man dadurch eine schwache Erregung hervorzurufen (auf 5 cg Atropin 4 cg Eserin).

Das Atropin hat demnach die Wirkung, Kontraktionszustände des Darmes, die durch gewisse Gifte erzeugt sind, vollständig und momentan zu beheben.

Bei Kress[4]), der seine Versuche an Kaninchen und Hunden vornahm, findet sich jedoch schon ein anderes Verhältnis zwischen

1) Harnack, l. c.
2) Traversa, l. c.
3) Schultz, l. c.
4) Kress, l. c.

der Höhe der Dosen. Bei einer durch 4 cg Physostigmin erzeugten Erregung konnte er bereits durch 1,5 cg Atropin einen Tonusabfall herbeiführen.

Nach vorheriger Atropinvergiftung aber gelang es ihm nur in einem Falle, durch Physostigmin eine Erregungserscheinung zu erhalten (auf 4 cg Atropin 4 cg Eserin).

Wie die Kurven 1 und 2 zeigen, habe ich bei meinen Untersuchungen mich wieder auf die „physiologischen" Dosen beschränkt. Ich fand dabei einen gegenseitigen Antagonismus bis zu einer gewissen Grenze, bei der dann das lähmende Gift durch das erregende nicht mehr überwunden werden konnte. Als das stärkere von den beiden erwies sich das Atropin, dessen Wirkung auch bei sehr kleinen Dosen prompt einsetzte, während man die Menge des Physostigmins nach Atropinisierung, um einen Erfolg zu erzielen, sehr vergrössern musste.

Bei einer durch 1 mg Eserin erzeugten, sehr heftigen Erregung (vgl. Kurve 1), die sich in gleicher Weise auf den Tonus wie auf die Stärke der Pendelbewegungen geltend machte, genügte schon $^1/_2$ mg Atropin, um fast momentan beide Wirkungen aufzuheben und den Darm in einen bewegungslosen Zustand überzuführen. Erst 1,5 mg Physostigmin veranlassten ihn wieder zu einer schwachen Tätigkeit, die erst nach weiteren 2 mg Eserin an Energie gewann. Auffällig blieb dabei die Herabsetzung des Tonus. Obschon sich jetzt $5^1/_2$ mg Eserin in der Lösung befanden, genügte doch ein weiteres $^1/_2$ mg Atropin, um von neuem jene ausgiebigen Pendelbewegungen zum Sistieren und den Tonus noch mehr zum Absinken zu bringen. Weitere 3 mg Eserin vermochten den Darm nicht mehr zu erregen.

Bei Kurve 2 sieht man nach Verabreichung von $6^1/_4$ mg Physostigmin eine plötzliche Tonussteigerung mit ausgeprägten peristaltischen Bewegungen. Der Darm ist auf das heftigste durch das Gift erregt und gerät sogar in Tetanus. $^1/_2$ mg Atropin genügt, um den abnormen Zustand zu beseitigen. Die Spannung lässt fast augenblicklich nach, und schnell und ruhig gleitet der Hebel nach unten. 15 mg Physostigmin bringen jetzt einen kaum merkbaren Effekt hervor, und erst auf 25 mg tritt ein starkes Pendeln wieder ein.

Als Ergebnis dieser Untersuchung darf ich daher bezüglich des gegenseitigen Verhaltens kleiner Gaben dieser Gifte folgende Thesen aufstellen:

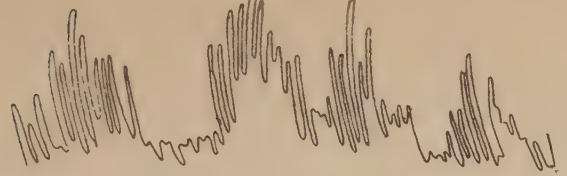
I. Eine durch das Physostigmin hervorgerufene Erregung, sei es, dass sie eine Tonuserhöhung oder starke Pendelbewegungen zur Folge hat, kann durch Atropin in viel geringere Dosis behoben werden (z. B. auf $6^1/_4$ mg Physostigmin $^1/_2$ mg Atropin).

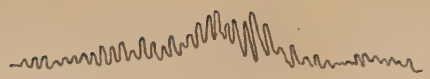
II. Ein atropinisierter und ruhig gestellter Darm vermag durch Physostigmin wieder in Tätigkeit versetzt zu werden; doch muss das Physostigmin alsdann in viel höherer Dosis verabreicht werden (z. B. auf $^1/_2$ mg Atropin 25 mg Physostigmin).

III. Bei einer gewissen Grenze kommt diese letztere Wirkung nicht mehr zum Ausdrucke, indem das Physostigmin im Kampfe gegen das Atropin unterliegt.

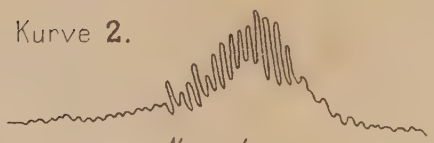
IV. Der Angriffspunkt beider Gifte liegt im Auerbach'schen Plexus; sie sind deshalb als Antagonisten im strengsten Sinne zu betrachten.

Kurve 1.

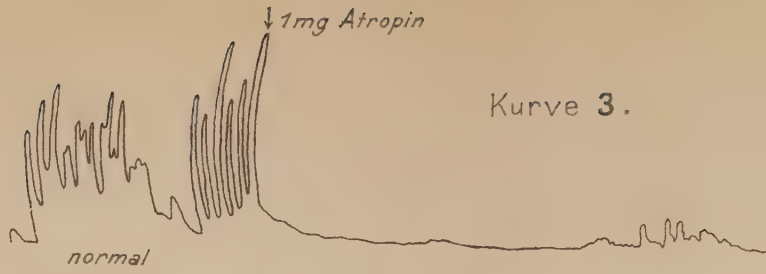




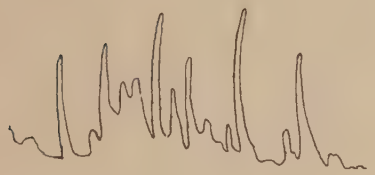
Kurve 2.



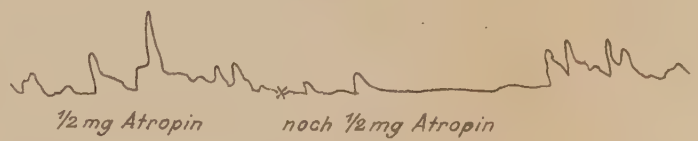
Normale
doppelte Ringmuskelschreibung.



Kurve 3.

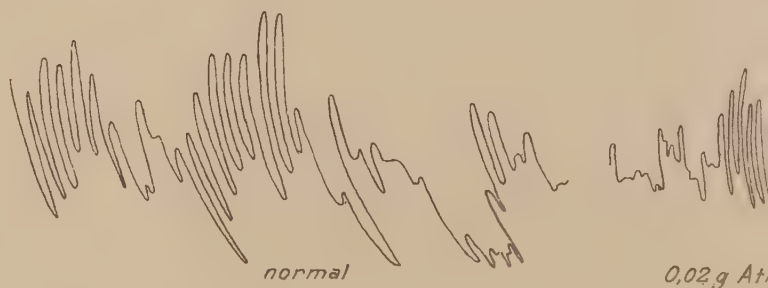


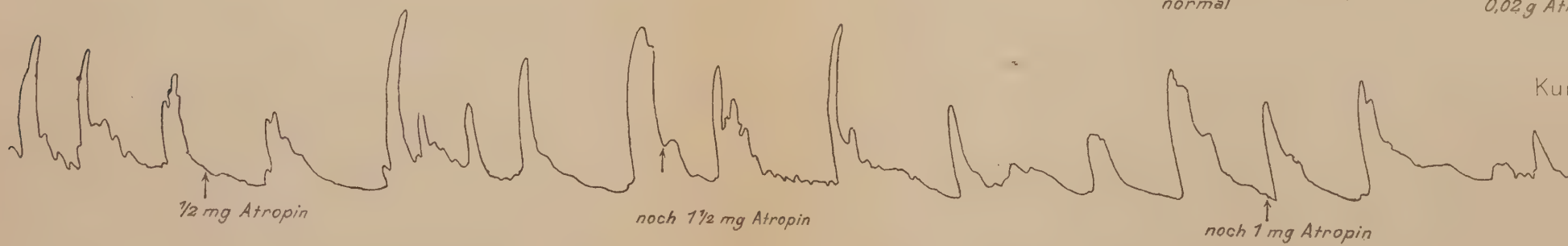
Kurve 4.

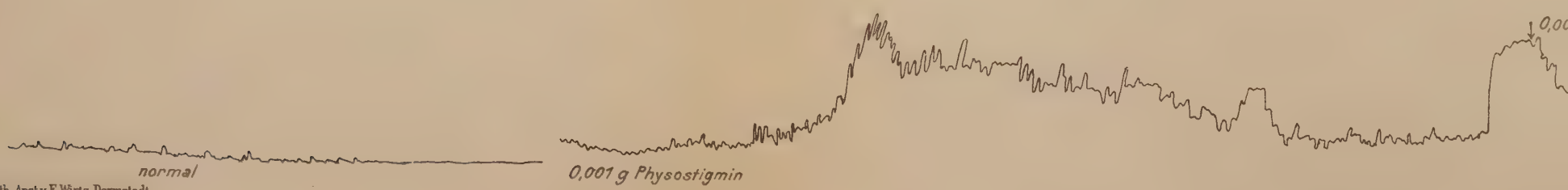


Kurve 5.

Kurve 7.

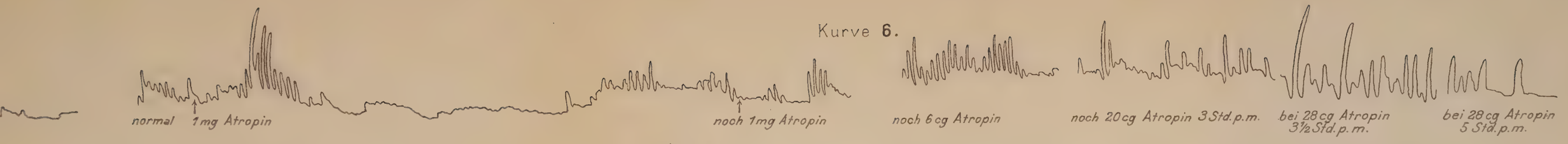




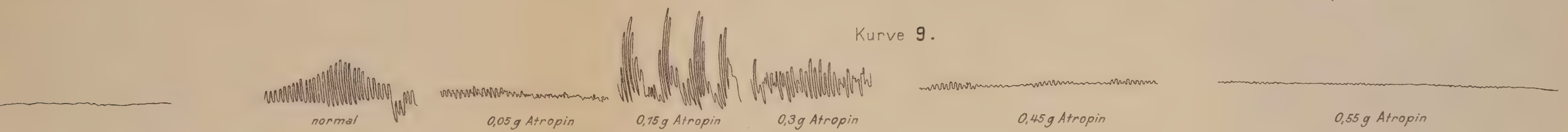


Lith. Anst. v. F. Wirtz, Darmstadt.

Kurve 6.



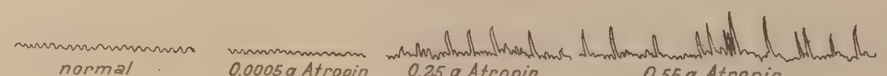
Kurve 9.



Kurve 10.

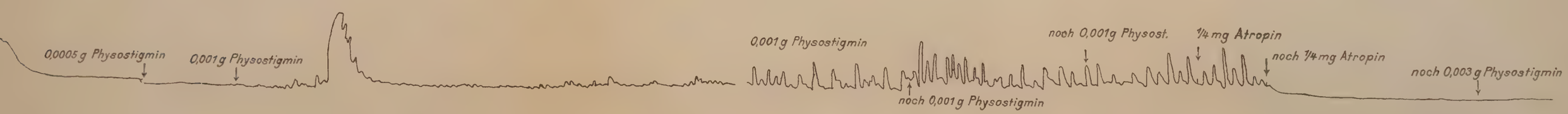
ve 8.

Kurve 13.



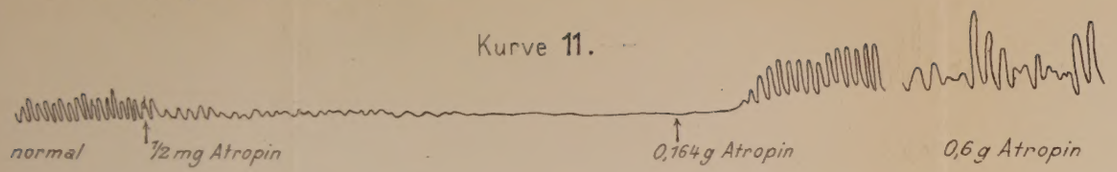
5 g Atropin

Kurve 16.

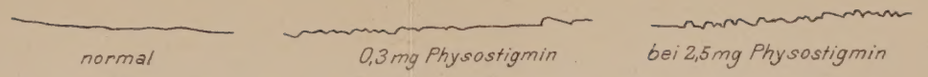


Verlag von Martin Hager, Bonn.

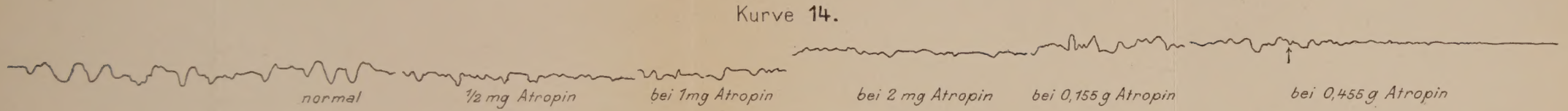
Kurve 11.



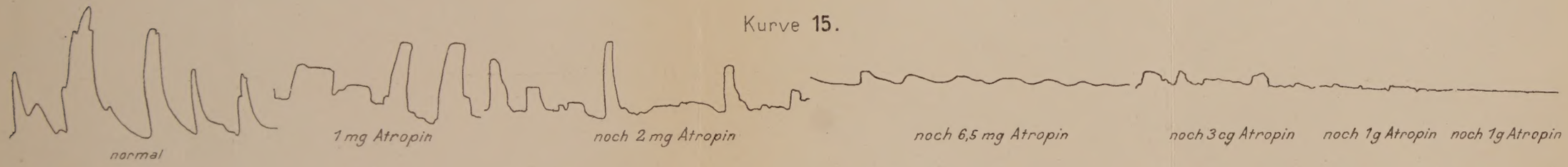
Kurve 19.



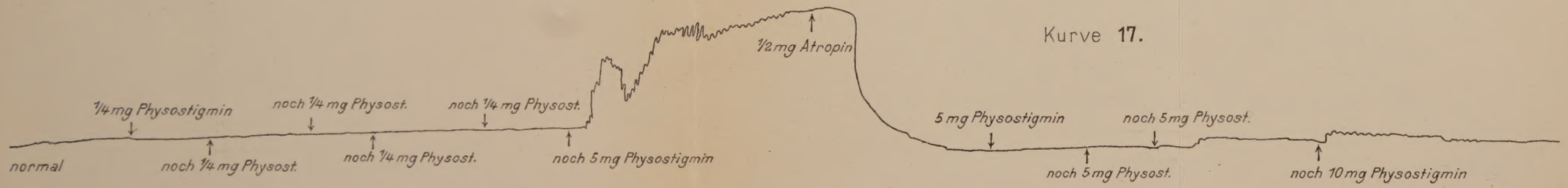
Kurve 14.



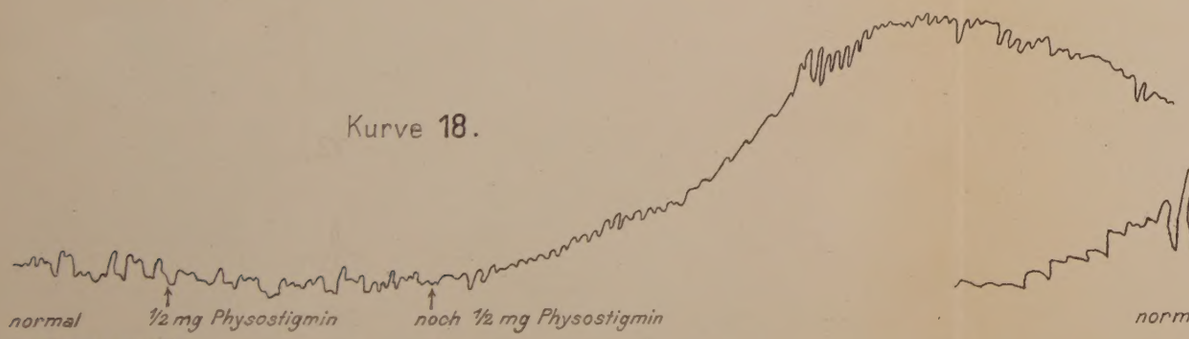
Kurve 15.



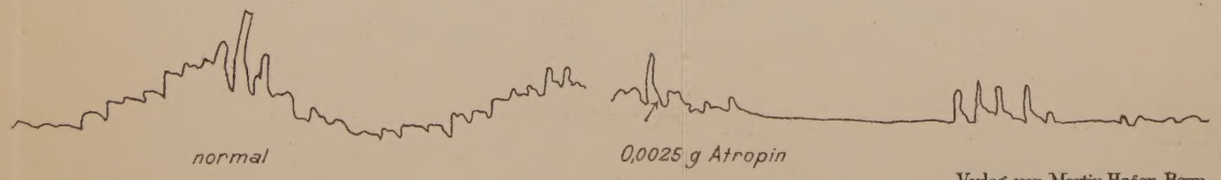
Kurve 17.



Kurve 18.



Kurve 12.



Lith. Anst. v. F. Wirtz, Darmstadt.

Verlag von Martin Hager, Bonn.

Lebenslauf.

Ich, Moritz Unger, evangelischer Konfession und Preusse, wurde als Sohn des Buchhändlers Moritz Unger und seiner Ehefrau Maria geb. Jaschke † am 14. September 1881 zu Breslau geboren. Ich besuchte daselbst zunächst die Wanckelsche höhere Knabenschule und dann das Gymnasium zu St. Maria Magdalena, das ich Ostern 1901 mit dem Zeugnisse der Reife verliess, um mich dem Studium der Medizin zu widmen, das ich während 9 Semestern ausschliesslich in Breslau betrieb. Das Staatsexamen beendete ich am 1. Mai 1906, ging dann als Medizinalpraktikant an die medizinische Abteilung des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau (Direktor: Professor Dr. Ercklentz) und erhielt die Approbation am 20. September desselben Jahres. Am 1. November 1906 trat ich als Volontärarzt in die Königl. Universitätsfrauenklinik (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Küstner) ein, wo ich bald Assistenzarzt wurde und als solcher jetzt noch tätig bin.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen der Herren Professoren und Dozenten:

Anschütz, Bonhoeffer, Brefeld, Czerny, Dienst, Ercklentz, Filehne, Flügge, Gottstein, Groenouw, Hasse, Heine, Henke, Henle, Hinsberg, Hürthle, Kausch, Klingmüller, Krause, Kükenthal, Küstner, Ladenburg, Lesser, Mann, O. E. Meyer, v. Mikulicz-Radecki †, Müller, Neisser, Neumann, Peter, Ponfick, Reichenbach, Röhmann, Schaper †, Schäffer, Storch, v. Strümpell, Uhthoff, Winkler.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank aus.